

University of Groningen

Glaucoma care optimised in an ageing population

Wesselink, Christiaan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wesselink, C. (2017). *Glaucoma care optimised in an ageing population*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER 9

Nederlandse Samenvatting

Glaucoom is een aandoening waarbij de oogzenuw progressief beschadigd raakt. De oogzenuw vervoert alle visuele informatie van de ogen naar het brein. Bij glaucoom is er verlies van het aantal zenuwvezels in een veel uitgebreidere vorm dan het zenuwvezelverlies zoals dat normaal is bij het ouder worden. Waarom de zenuwvezels bij glaucoom versneld afsterven is niet duidelijk. Wel weten we dat er bepaalde factoren zijn die de kans op het krijgen van de aandoening vergroten, waarvan een verhoogde oogdruk de belangrijkste is. Ook een hogere leeftijd en het hebben van familieleden met de aandoening vergroten de kans. Omdat leeftijd een risicofactor voor glaucoom is en de vergrijzing toeneemt, zal het aantal mensen met glaucoom wereldwijd naar schatting toenemen van 64 miljoen in 2013 naar 112 miljoen in 2040.

Door het verlies van de zenuwvezels wordt het gezichtsveld aangetast. Hoe meer zenuwvezels verloren gaan, hoe kleiner het gezichtsveld wordt. Het gehele ziekteproces van een goed gezichtsveld tot een blind oog duurt jaren tot decennia. Het centrale deel van het gezichtsveld blijft meestal gespaard tot in de allerlaatste fase van de aandoening. Doordat eerst alleen de buitenste gedeelten van het gezichtsveld verloren gaan, merken glaucoompatiënten in de eerste stadia van de aandoening meestal niet dat ze een oogziekte hebben. Het zenuwvezel- en gezichtsveldverlies is echter onomkeerbaar, waardoor vroegtijdige opsporing belangrijk is. Helaas worden er nog altijd patiënten blind door glaucoom.

De enige bewezen behandeling voor glaucoom is het verlagen van de oogdruk. Dat kan door oogdruppels, tabletten, lasertherapie of een operatie. Niet voor iedereen is precies dezelfde oogdruk acceptabel of te hoog. Het is bij glaucoompatiënten belangrijk om te weten of bij de huidige oogdruk het ziekteproces stabiel is of dat ondanks oogdrukverlaging toch nog sprake is van progressie. In het laatste geval moet mogelijk aanvullende behandeling plaatsvinden. Om te weten of het ziekteproces al dan niet stabiel is wordt het gezichtsveld gemeten met behulp van perimetrie. Bij standaard automatische perimetrie (SAP) wordt met behulp van een computer op een vast aantal meetpunten gemeten hoe lichtgevoelig de binnenste 24 of 30 graden van het gezichtsveld van ieder oog is. De lichtgevoeligheid van ieder testpunt worden vervolgens vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten en grafisch weergegeven in een Total Deviation plot (**figuur 1.2**). Per oog wordt een globaal gemiddelde van de lichtgevoeligheid over het gehele gezichtsveld weergegeven door een getal dat Mean Deviation (MD) wordt genoemd. De MD is

ongeveer 0 dB bij een intact gezichtsveld en ongeveer -30 dB bij een helemaal verloren gezichtsveld.

Dit proefschrift gaat over het optimaliseren van de zorg voor glaucoompatiënten. Hoe moeten de resultaten van perimetrie worden geïnterpreteerd? Kan perimetrie worden verbeterd of worden vervangen door makkelijkere methoden? En aangezien glaucoom met name op latere leeftijd optreedt: kan de intensiteit van glaucoomzorg wellicht veilig worden verminderd als patiënten een hele hoge leeftijd hebben bereikt?

Hoofdstuk 2 beschrijft een nieuw algoritme om een serie gezichtsvelden te beoordelen op progressie: *Nonparametric Progression Analysis* (NPA). Dit algoritme gebruikt alleen de MD van het gezichtsveldonderzoek en wordt uitgebeeld in **figuur 2.1**. Bij nieuwe glaucoompatiënten wordt tweemaal een gezichtsveldonderzoek uitgevoerd (na een oefen-gezichtsveldonderzoek). Deze twee gezichtsveldonderzoeken vormen samen een baseline; de slechtste van de twee MD-waarden vormt de referentiewaarde voor toekomstige vergelijking. Ieder toekomstig gezichtsveldonderzoek levert weer een nieuwe MD die vergeleken wordt met de referentiewaarde. Indien de nieuwe waarde slechter is dan de referentiewaarde is er sprake van een verdenking op progressie. Het gezichtsveldonderzoek wordt dan op korte termijn herhaald. Mocht de MD dan beter zijn dan de referentiewaarde, dan is de verdenking op progressie onterecht verklaard. Als de MD toch weer lager is dan de referentiewaarde is er sprake van mogelijke progressie. Als er meer zekerheid nodig is (bijvoorbeeld omdat er een belangrijke verandering in beleid overwogen wordt) kan een tweede bevestiging van de progressie nodig zijn. Na twee bevestigingen van progressie op rij is er sprake van waarschijnlijke progressie.

In **hoofdstuk 2** wordt NPA vergeleken met een geautomatiseerde methode (GPA) om progressie te detecteren. Hiervoor werd gebruik gemaakt van gegevens van 221 patiënten uit de *Groningen Longitudinal Glaucoma Study* (GLGS), een prospectieve longitudinale observationele glaucoomstudie die in 2000 startte in het UMCG en waarvan de dataverzameling nog tot op heden doorloopt. Hierin werden gedurende een jaar lang alle glaucoompatiënten geïnccludeerd die de polikliniek oogheelkunde bezochten en bereid waren hun medewerking te verlenen. In dit cohort bleek dat NPA en GPA redelijk overeenkwamen in het labelen van progressieve en stabiele glaucoompatiënten (**figuur 2.2**). NPA was gevoeliger voor het detecteren van

gezichtsveldprogressie, met name in meer gevorderd glaucoom. Dit was niet onverwacht, aangezien GPA gebruik maakt van een andere parameter van het gezichtsveldonderzoek. Deze waarde is minder geschikt voor het vaststellen van verandering in latere stadia van de ziekte.

Hoofdstuk 3 beschrijft een risicofactoranalyse voor gezichtsveldprogressie. Progressie werd gedefinieerd met NPA en het GLGS cohort betrof dezelfde als die uit hoofdstuk 2. Het bleek dat een hogere leeftijd, een meer gevorderd ziektestadium en een hogere oogdruk drie onafhankelijke risicofactoren voor gezichtsveld-progressie bij glaucoom zijn (**tabellen 3.3 en 3.4**). Er zijn verschillende methoden om risicofactoranalyses uit te voeren. Drie statistische benaderingen die eerder gebruikt werden in grote glaucoomstudies werden met elkaar vergeleken. De toegepaste benadering bleek niet van invloed op de uiteindelijke conclusies van de risicofactoranalyse (**tabel 3.3**).

Omdat sommige glaucoompatiënten gezichtsveldonderzoeken niet betrouwbaar kunnen uitvoeren door ouderdom, concentratieproblemen of fysieke beperkingen, zou het prettig zijn als er een eenvoudige test bestond waarop teruggevallen kan worden in deze situaties. **Hoofdstuk 4** onderzoekt de eventuele geschiktheid van frequency doubling perimetrie (FDT) en scanning laser polarimetry (GDx) voor het vervolgen van glaucoompatiënten. FDT-onderzoek is een vorm van gezichtsveld-onderzoek waarbij, net als bij SAP, patiënten op een knop moeten drukken als zij een stimulus zien. Bij SAP is die stimulus een lichtpunt, maar bij FDT is dat een blokpatroon bestaand uit witte en zwarte balken. Doordat de balken snel (25 Hz) wisselen van zwart naar wit en vice versa, ziet de patiënt dubbel zoveel balken als er in werkelijkheid zijn (frequentieverdubbelings-illusie). De gevoeligheid voor deze illusie is bij glaucoom verminderd. Met GDx wordt niet het gezichtsveld, maar de dikte van de retinale zenuwvezellaag gemeten rond de oogzenuw. Hiervoor wordt gepolariseerd laserlicht gebruikt. Eerder werd al beschreven dat FDT en GDx geschikt zijn om glaucomateuze gezichtsvelduitval vast te stellen, maar of ze geschikt zijn voor het diagnosticeren van gezichtsveldprogressie was nog onduidelijk. Zowel FDT als GDx zijn minder belastend voor de patiënt dan SAP, vooral omdat de duur van de tests vele malen korter is dan die van SAP.

Hoofdstuk 4 beschrijft een cohort van 154 patiënten uit de GLGS die gemiddeld bijna zes-en-een-half jaar werden gevolgd met SAP, FDT en GDx. De snelheid van

achteruitgang van iedere patiënt werd voor iedere test bepaald. Vervolgens werden de patiënten voor alle drie tests ingedeeld in drie gelijke groepen (tertielen): langzame, gemiddelde of snelle achteruitgang. Het label dat iedere patiënt kreeg voor SAP werd vergeleken met het label dat dezelfde patiënt kreeg voor FDT en GDx. Het bleek dat SAP en FDT meer patiënten hetzelfde label geven dan je op basis van het toeval zou verwachten (**tabel 4.3**). SAP en GDx verschilden aanzienlijk in hun labeling (**tabel 4.4**). Ook werd uitgerekend wat de longitudinale signaal-ruis-verhouding van alle drie test was. Een ideale test heeft veel signaal en weinig ruis. Glaucoomtests hebben vaak relatief veel variabiliteit en dus veel ruis. De longitudinale signaal-ruis-verhouding van SAP was beter dan die van FDT. De longitudinale signaal-ruis-verhouding van GDx was net zo goed of beter dan die van SAP in de vroeg glaucoom, maar slechter dan die SAP in meer gevorderd glaucoom (**tabel 4.5**).

Hoofdstuk 5 gaat in op een mogelijkheid om SAP efficiënter te maken. Wanneer een deel van het gezichtsveld blind is geworden, test SAP bij ieder volgend gezichtsveldonderzoek alle blinde testpunten wederom, om opnieuw te ontdekken dat ze blind zijn. Dat lijkt onnodig, aangezien gezichtsveldverlies door glaucoom onomkeerbaar is. In het geval de helft van het gezichtsveld blind is geworden kan de test naar schatting met meer dan helft verkort worden, wanneer deze delen niet helemaal opnieuw zouden worden getest. Wel moet het zeker genoeg zijn dat een testpunt inderdaad blind is. Dat werd bepaald met behulp van gegevens van de patiënten die ook werden beschreven in hoofdstuk 2 en 3. Het bleek dat als in een testpunt op 3 opeenvolgende SAP tests een lichtgevoeligheid van $<0\text{dB}$ gemeten werd (het felste lampje werd niet meer gezien), dat de gemeten lichtgevoeligheid in alle opeenvolgende tests in hetzelfde testpunt $<0\text{dB}$ was in 88% van de tests en $<10\text{dB}$ was in 97% van de tests (**figuur 5.1**). Wanneer deze testpunten in toekomstige gezichtsvelden als blind wordt beschouwd en derhalve niet meer getest wordt, heeft dat geen invloed op de conclusies van de NPA progressie analyse (**figuur 5.5**).

Hoofdstuk 6 en 7 onderzoeken de noodzaak van volledige glaucoomzorg voor de ouderen van dagen. Omdat glaucoom een langzaam progressieve aandoening is en met name ouderen treft, kan men zich afvragen of het niet efficiënter en patiëntvriendelijker is om niet meer alles op alles te zetten om de oogdruk heel laag te krijgen of om het verloop van het gezichtsveld in de tijd volledig in kaart te

brengen. In dit hoofdstuk werd berekend welke glaucoompatiënten niet meer blind zullen worden door glaucoom wanneer de progressiesnelheid (nog) niet bekend is. Dit werd gedaan door de levensverwachting (in jaren) te vermenigvuldigen met de progressiesnelheid (decibel per jaar). Blindheid werd gedefinieerd als een MD waarde van -20 dB. De levensverwachting werd gecorrigeerd voor de leeftijd die een patiënt al bereikt heeft (de resterende levensverwachting) en bovendien werd het 90e percentiel gebruikt, om met grotere zekerheid te kunnen zeggen dat de patiënt niet blind zal worden. Voor de progressiesnelheid werden gegevens gebruikt van behandelde en onbehandelde glaucoompatiënten uit klinische studies en ook hier werd het 90^e percentiel gebruikt. Voor behandelde patiënten was dit -1.0 dB per jaar en voor onbehandelde patiënten -2.5 dB per jaar. Het bleek dat bijna alle glaucoompatiënten volledige glaucoomzorg nodig hebben, maar dat wanneer patiënten ouder worden dan 80 jaar en niet teveel gezichtsvelduitval hebben, de glaucoomzorg minder intensief gemaakt kan worden (**figuur 6.2**). Mochten er voldoende gezichtsveldonderzoeken beschikbaar zijn om wel een individuele progressiesnelheid te bepalen, dan kan van veel meer patiënten met grote zekerheid gezegd worden dat zij nooit een MD van -20 dB zullen bereiken (**Figuren 7.1 en 7.2**). Het starten van SAP bij glaucoompatiënten is dus erg zinvol, zowel voor de primaire inschatting van het risico op blindheid (Hoofdstuk 6) alsook voor de inschatting van de snelheid van achteruitgang, die een nauwkeuriger schatting van de kans op blindheid mogelijk maakt (Hoofdstuk 7). Dit laatste vereist een perimetrische follow-up van ten minste 5 jaar. Bij de glaucoompatiënt op hoge leeftijd moet het nut van follow-up met SAP daarom wel nauwkeurig overwogen te worden. In Groningen wordt - als vuistregel - perimetrische follow-up niet meer gestart na het 80^e levensjaar, maar indien eerder gestart wel gecontinueerd voorbij 80 jaar zolang bijdragend.

Dit proefschrift behandelt diverse aspecten van de glaucoomzorg. Deze hebben allen gemeen dat de opzet is om de glaucoomzorg te optimaliseren. Optimaliseren van de zorg is mogelijk gebleken door (1) een eenvoudige methode van progressieanalyse, (2) kennis van risicofactoren voor progressie, (3) de keuze voor de juiste test voor de juiste patiënt, (4) het verbeteren van de efficiëntie van het gezichtsveldonderzoek en (5) het kritisch blijven bekijken of alle zorg die geleverd wordt wel noodzakelijk is. Voor dit laatste vindt u in dit proefschrift praktisch bruikbare instrumenten (**Figuur 6.2 en 6.3**). Zo leveren we glaucoomzorg op maat.

